

**Infecção Urinária Pediátrica: Um Estudo
Retrospectivo de 5 anos no Hospital Garcia de
Orta**



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Discente: Sofia Isabel Roque Miranda

Orientador: Dr. José Nascimento da Cunha

Ano Lectivo 2015/2016

Clínica Universitária de Pediatria

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Abstract

Introdução: As infecções do tracto urinário (ITU) ocorrem em 1% dos rapazes e 1 a 3% das raparigas. O diagnóstico deve ser considerado na presença de febre $\geq 38^{\circ}$ durante ≥ 24 h ou de sintomas e sinais sugestivos, devendo ser confirmado através da análise de uma amostra de urina. A terapêutica e o seguimento continuam a ser temas controversos. **Objectivos:** Identificação de padrões epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos no Hospital Garcia de Orta, estabelecimento de possíveis implicações das alterações ecográficas/cintigráficas sobre a evolução das ITU e comparação com a literatura. **Resultados:** O método de colheita de urina mais utilizado foi a punção supra-púbica (53,6%), tendo *E.coli* sido a bactéria mais isolada (84,4%). O esquema terapêutico mais frequente consistiu na combinação amoxicilina/ácido clavulânico (92,8%), administrada por via oral (85,8%) durante 10 dias (35%). Registaram-se alterações ecográficas e cintigráficas em 31,3% e 18,5% dos casos, respectivamente. Onze crianças foram diagnosticadas com refluxo vesicoureteral. Registaram-se 39 casos de recorrência, mas apenas 22 crianças realizaram profilaxia. **Discussão:** Apesar do desenho deste estudo não permitir tirar conclusões com poder estatístico, a antibioterapia oral parece constituir uma opção válida de tratamento, uma vez que a incidência de cicatriz renal neste estudo não é superior à descrita na literatura.

Introduction: Urinary tract infections (UTI) occur in 1% of boys and 1 to 3% of girls. The diagnosis should be considered when fever is $\geq 38^{\circ}$ for ≥ 24 h or suggestive signs and symptoms are present and must be confirmed through the analysis of a urine sample. Treatment and follow-up are still controversial questions. **Objectives:** To identify epidemiologic, diagnostic and treatment patterns, to establish possible implications between ultrasonographic/scintigraphic changes and UTI' course and to compare with previously published articles. **Results:** The most used technique used to obtain urine was suprapubic bladder aspiration (53,6%) and most urine cultures were positive for *E.coli* (84,4%). Most children were managed with a 10 day-course (35%) of oral (85,8%) amoxicilin/clavulanic acid (92,8%). Thirty one point three and 18,5% of this study subjects had changes at ultrasonography and scintigraphy, respectively. Eleven children were diagnosed with vesicoureteral reflux. Thirty nine children developed recurrent UTI, but only 22 received antibiotic prophylaxis. **Discussion:** Although this study design doesn't allow us to draw conclusions with statistical

power, our study confirmed the results of previously published reports concerning the incidence of renal scarring and therefore supports the use of an exclusively oral antibiotic treatment.

Introdução

A infecção do tracto urinário (ITU) é uma patologia comum e importante na população pediátrica, que se define como colonização por um microrganismo patogénico em qualquer porção do tracto urinário (rins, uréteres, bexiga e uretra), com clínica associada ou piúria.¹

A ITU ocorre em 1% dos rapazes e 1 a 3% das raparigas, sendo que a sua prevalência varia com a idade. Durante o primeiro ano de vida, o rácio rapaz:rapariga é de 2,8-5,4:1, invertendo-se posteriormente para um rácio de 1:10.² No caso específico dos rapazes com menos de um ano de idade, a circuncisão tem um papel protector, pois a prevalência na sua ausência alcança os 20,1%, por oposição aos 2,4% que se registam nos rapazes circuncidados.³ Também a raça parece influenciar a prevalência de ITU, uma vez que 8% das crianças leucodérmicas são diagnosticadas com ITU, ao passo que o mesmo só se regista em 4,7% das crianças melanodérmicas.⁴

Tradicionalmente, a ITU é classificada de acordo com o local (infecção baixa/cistite ou infecção alta/pielonefrite), com o episódio (primeira infecção ou infecção recorrente, que é subdividida em persistente ou reinfeção), com a sintomatologia (infecção assintomática ou sintomática) e com a presença de factores de complicação (infecção complicada ou não complicada).⁵

Em termos patogénicos, o agente bacteriológico mais frequente é *E. coli* (80% dos casos), sendo as infecções virais e fúngicas muito raras. A grande maioria das infecções são ascendentes, sendo o primeiro passo a colonização da área periuretral. Posteriormente, os agentes patogénicos aderem ao urotélio, estabelecendo a infecção.^{3,6,7} Certos factores do hospedeiro facilitam a ocorrência destas infecções, como a idade, o sexo, a raça, a não realização de circuncisão, alterações genéticas, estados de imunodeficiência, obstrução urinária, disfunção intestinal ou vesical, cateterização vesical, refluxo vesico-ureteral e actividade sexual.^{1,3}

O diagnóstico deve ser considerado em crianças com febre igual ou superior a 38°C, sem causa determinada, com duração de, pelo menos, 24 horas ou com sinais e sintomas sugestivos de UTI. Sintomatologia mais inespecífica como febre com ou sem calafrio, irritabilidade, letargia, má progressão ponderal, icterícia assintomática, dor abdominal, vómitos, diarreia, urina de cheiro fétido, poliúria ou oligúria, é mais frequente em crianças até aos 5 anos. Já os sintomas mais clássicos, como aumento da frequência urinária, disúria, urgência, desconforto no ângulo costo-vertebral,

hematúria ou urina de aspecto turvo, são mais característicos de crianças mais velhas.^{1,5,9} Posteriormente, deve ser confirmado através da análise de uma amostra de urina colhida por punção supra-púbica ou cateterização em recém-nascidos ou crianças sem controlo de esfíncteres e jacto médio de urina em crianças com controlo de esfíncteres (cateterização ou punção supra-púbica em caso de forte suspeita de pielonefrite ou para diagnóstico diferencial de sépsis). O processamento da amostra é variável conforme a idade. Se a criança tiver menos de 3 meses, a amostra deve ser enviada para microscopia (detecção de piúria e bacteriúria) e urocultura. Se tiver mais de 3 meses e menos de 3 anos, a amostra deve ser enviada pra microscopia e urocultura. Se tiver mais de 3 anos, deve ser utilizada uma tira-teste (positividade para esterase leucocitária e nitritos). Em crianças com ITU febril gravemente doentes ou suspeita de urossépsis é igualmente importante a realização de hemograma, hemocultura e de ecografia.^{5,9,10,11}

A terapêutica têm sido um importante ponto de discórdia, principalmente no que diz respeito ao esquema a aplicar e à via de administração.¹² As guidelines mais recentes mostram que a terapêutica antibiótica depende de vários factores. Crianças com menos de 3 meses devem ser tratadas intravenosamente, enquanto crianças com mais de 3 meses podem ser tratadas oralmente (10 dias caso se trate de uma pielonefrite e 3 caso se trate de uma cistite). Outros factores que influenciam a via de administração incluem a gravidade da infecção, a suspeita clínica de urossépsis, a presença de complicação, vómitos, diarreia, recusa de fluidos, alimentação ou medicação oral e *noncompliance*. Inicialmente, a terapêutica é empírica, sendo depois adequada ao microrganismo isolado.^{5,9,10}

Não existe um protocolo generalizado para o seguimento, sendo a ecografia, a cistouretrografia e a cintigrafia os exames mais frequentemente considerados neste contexto.^{13,14}

Aproximadamente, 60% das crianças apresentam defeitos visíveis na cintigrafia durante ou logo após a infecção. Desses, 10 a 40% desenvolvem cicatrizes renais permanentes que, segundo alguns estudos retrospectivos, estarão relacionadas com o aparecimento de hipertensão (20 a 40%), doença renal crónica (acima de 20%) e pré-eclâmpsia (10 a 20%). No entanto, recentemente, estas conclusões sobre a evolução a longo prazo estão a ser postas em causa.¹³

Objectivos

O primeiro objectivo passa pela identificação de padrões epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos no Hospital Garcia de Orta. Posteriormente, pretende-se estabelecer possíveis implicações das alterações ecográficas e/ou cistográficas sobre a evolução das ITU, bem como a eficácia dos esquemas terapêuticos realizados, que incluem não só a antibioterapia durante a fase aguda como a profilaxia. Por último, recorrendo à literatura, tentar-se-á traçar paralelos entre o que é conhecido e o que se registou neste estudo, para além de identificar possíveis pontos fortes e aspectos a melhorar no protocolo seguido.

Materiais e Métodos

Este estudo foi realizado no hospital Garcia de Orta, em Portugal. Foram consultados os processos clínicos electrónicos de 340 doentes até aos 24 meses, observados em consulta de Pediatria Geral, após o primeiro episódio de pielonefrite aguda (PNA), diagnosticado entre 2009 e 2013, bem como a base de dados da consulta de Pediatria. O sexo, data da primeira ITU, o método de colheita, o agente isolado, o antibiótico empírico, a via de administração, a duração do tratamento, os resultados da ecografia, cistografia e cintigrafia, a recorrência em 12 meses e a realização de profilaxia no seguimento foram registados. Não foram incluídos doentes com diagnóstico pré-natal de alteração nefro-urológica.

Resultados

Neste estudo, foram seguidas 340 crianças com diagnóstico de PNA, das quais 51,5% eram do sexo masculino e 48,5% do sexo feminino. Destas, apenas 302 cumpriram a totalidade do seguimento.

Em termos de distribuição por faixa etária, 10,1% dos casos registaram-se em recém-nascidos (RN), 44,1% em crianças dos 1 a 5 meses, 29% dos 6 aos 12 meses (83,2% antes do ano de idade) e 16,8% dos 13 aos 24 meses (figura 1).

Distribuição por Faixa Etária

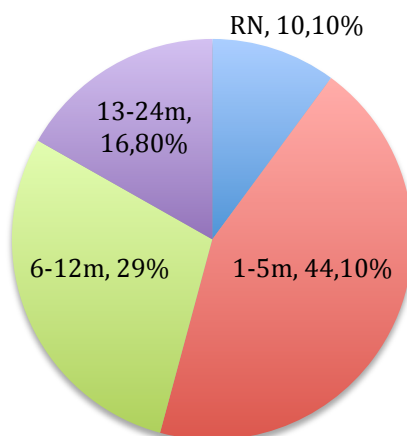


Figura 1 – Distribuição por faixa etária

No que diz respeito ao método de colheita de urina (figura 2), a punção vesical (PV) foi o método mais utilizado, tendo sido realizado em 185 crianças (54,4%), seguindo-se o saco colector (SC; 76 – 22,4%), a algaliação (49 – 14,4%) e o jacto médio (JM; 3 – 0,9%). Nas restantes 27 crianças (7,9%), desconhece-se o método utilizado.

Método de Colheita de Urina

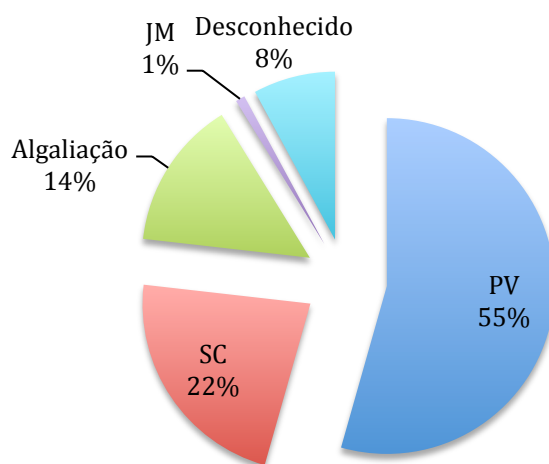


Figura 2 – Método de colheita de urina

E. coli foi isolado em 287 uroculturas (84,4%), *Klebsiella* em 17 (5%), *Proteus* em 11 (3,2%), *Enterobacter* em 5 (1,5%), *Citrobacter* e *Pseudomonas* numa (0,3%) cada e outros microrganismos em 2 (0,6%). Os resultados de 11 uroculturas (3,2%) foram

desconhecidos, enquanto as restantes 5 uroculturas (1,5%) estavam conspurcadas (figura 3).

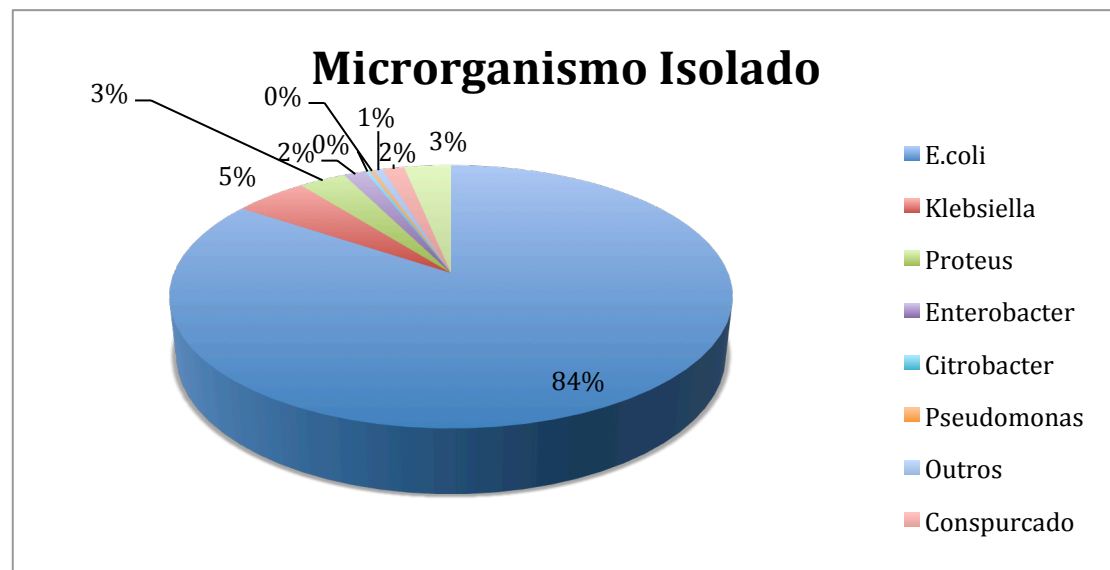


Figura 3 – Microrganismos isolados nas uroculturas

A combinação amoxicilina/ácido clavulânico foi o antibiótico empírico mais utilizado, tendo sido a terapêutica administrada em 317 casos (93,2%). A cefuroxima foi administrada em 7 casos (2,1%), o trimetopim-sulfametoxazol (TMP-SMX), a combinação de ampicilina com gentamicina e a amoxicilina em 3 (0,9%) casos cada e a cefotaxima em apenas 1 caso (0,3%). Nos restantes 6 casos (1,7%), desconhece-se o antibiótico administrado (figura 4).

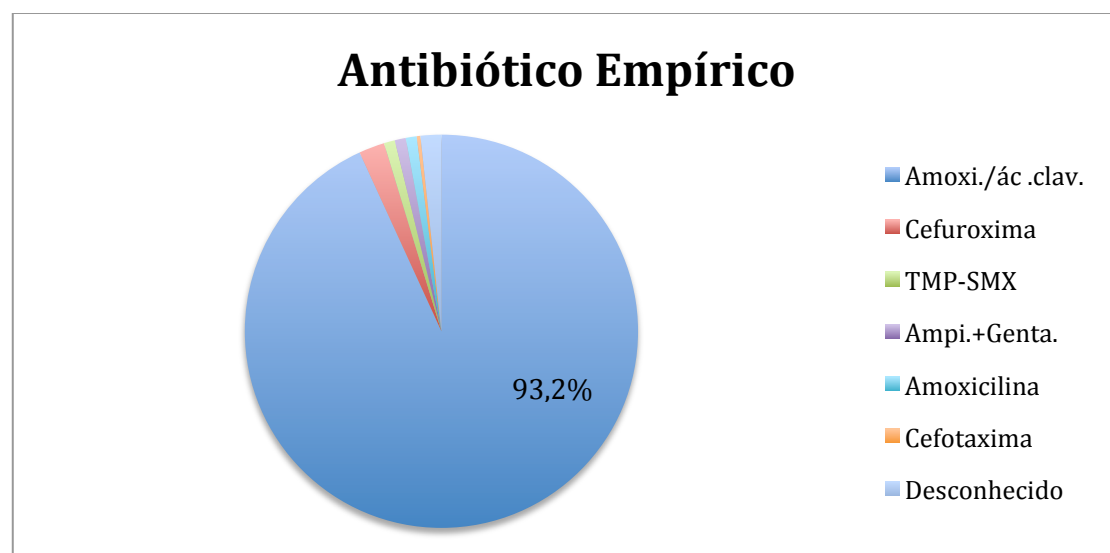


Figura 4 – Antibióticos Empíricos Utilizados

Em 292 casos (85,9%), o antibiótico foi administrado oralmente e em 6 (1,5%) endovenosamente (EV). Em 42 casos (12,5%), optou-se por uma combinação entre as vias oral e endovenosa (figura 5).

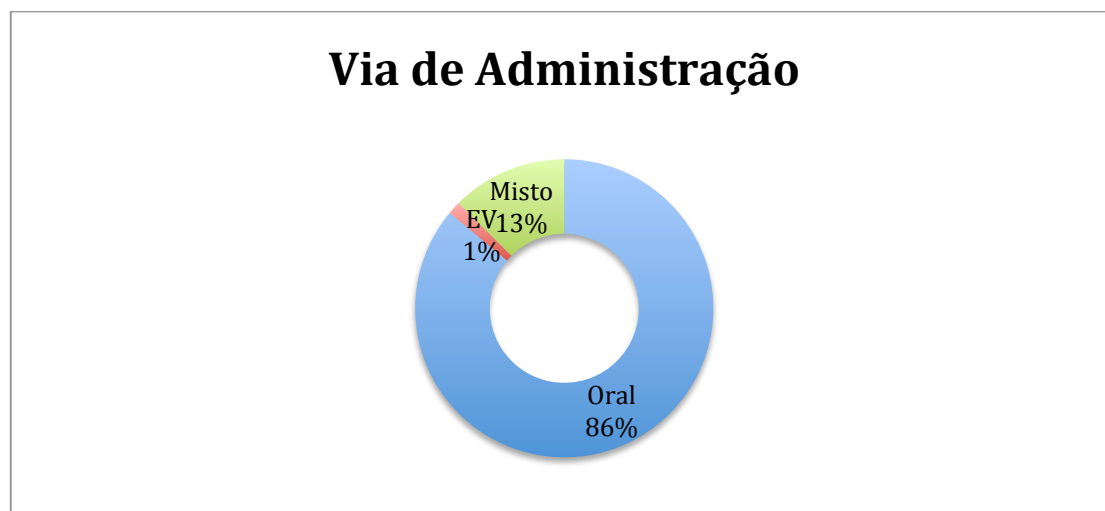


Figura 5 – Vias de administração utilizadas

A duração do tratamento variou entre 2 e 14 dias. A maioria das crianças cumpriu 10 (119 – 35%), 8 (44 – 13%) ou 7 (55 – 16%) dias de tratamento. No entanto, 2 crianças (0,6%) cumpriram apenas 2 dias de tratamento, por intolerância oral. Numa delas, a urocultura pós-terapêutica foi positiva, pelo que iniciou novo ciclo de antibioterapia oral, enquanto a outra foi internada para administração intravenosa do antibiótico. Em 107 crianças (31%), a duração do tratamento não é conhecida (figura 6).

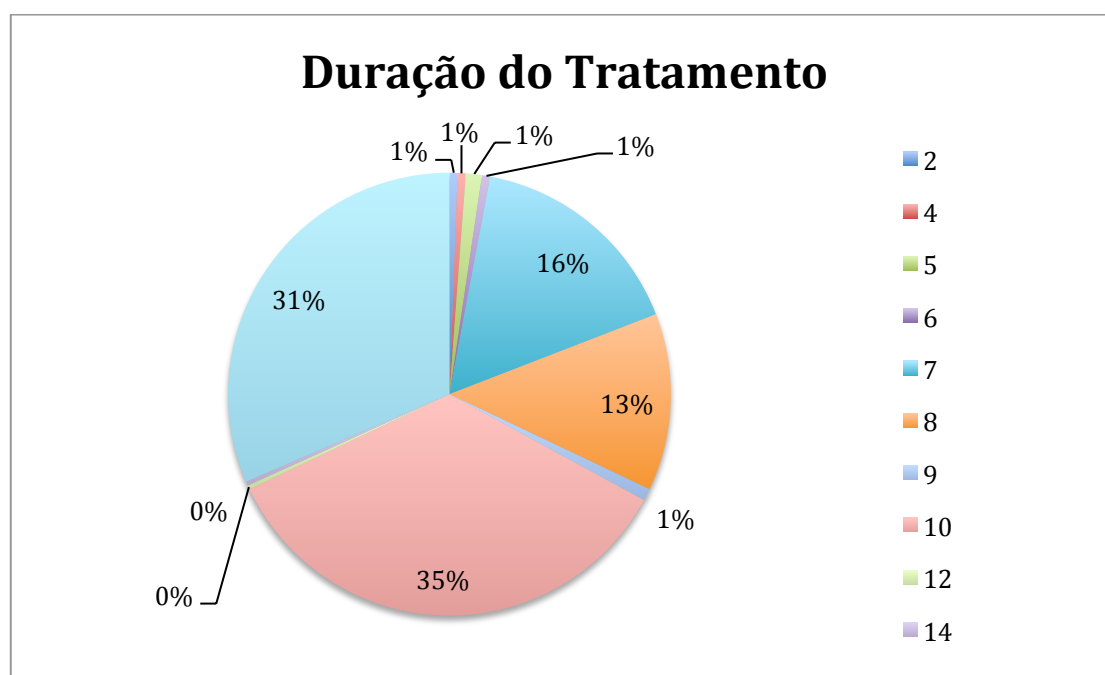


Figura 6 – Duração do tratamento antibiótico

A ecografia reno-vesical foi realizada em 331 (97,4%) crianças. Registaram-se alterações em 98 (28,8%) casos (figura 7), sendo a hidronefrose ligeira (5-8mm) a alteração mais frequente (50 – 51% das ecografias alteradas). Outras alterações incluíram irregularidades dos contornos dos pólos (20), hidronefrose moderada (9 a 14mm -13), hidronefrose grave (superior a 14mm – 4), assimetria do diâmetro antero-posterior (AP) igual ou superior a 1 cm (4) e alteração da diferenciação córtico-medular (2). Em 5 casos, a alteração é desconhecida.

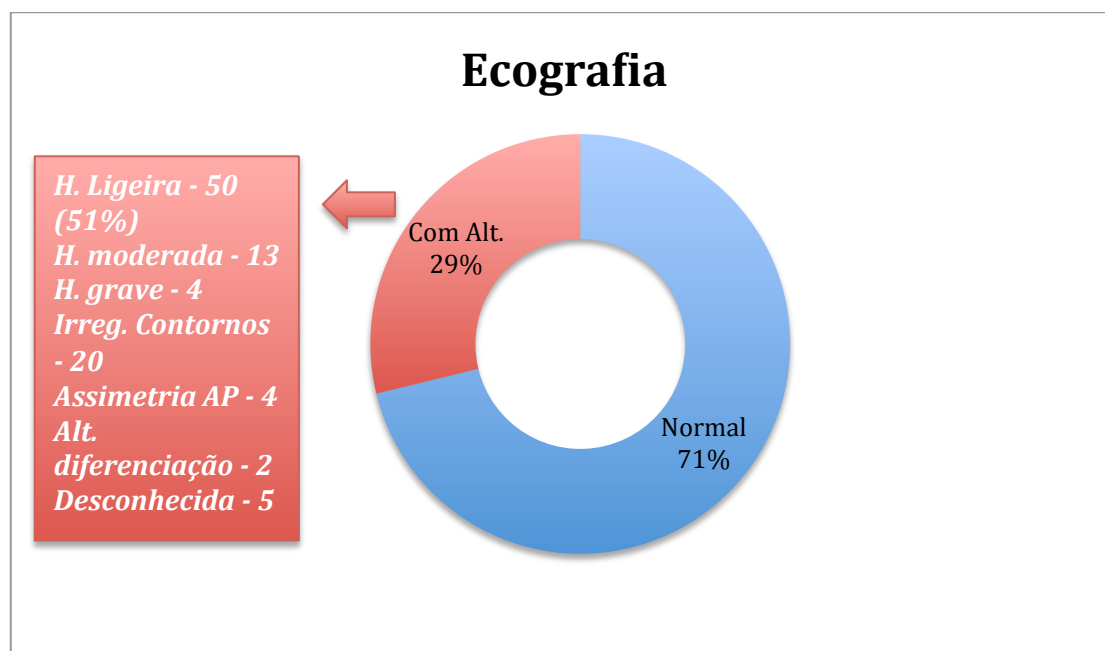


Figura 7 – Resultados da ecografia

A cintigrafia renal foi realizada em 302 (88,8%) doentes, estando alterada em 52 casos (17,2%) – figura 8. A grande maioria dos casos correspondeu a crianças que cumpriram esquema antibiótico oral (50 – 96,2%), sendo que apenas uma foi submetida a esquema intravenoso e outra a esquema misto. Quarenta e quatro apresentaram cicatriz renal polar unilateral (1 com diferencial de função superior a 20%), 3 cicatriz renal polar bilateral (todas com diferencial de função superior a 20%), 3 cicatriz unilateral global (todas com diferencial de função superior a 20%) e 2 diferencial de função superior a 20% por assimetria renal anatómica. Considerou-se como alteração significativa um diferencial de função superior a 20% por cicatriz renal global ou cicatrizes múltiplas^{15,16,17}, pelo que 7 crianças (excluíram-se as 2 crianças com alterações anatómicas) cumpriam estes requisitos. Apenas 26 crianças apresentaram alterações simultaneamente na ecografia. Em 11 casos, a ecografia revelava dilatação piélica ligeira, em 3 dilatação piélica moderada, num dilatação

piélica grave, em 6 irregularidades dos contornos renais, em 2 alterações da diferenciação córtico-medular, num assimetria das dimensões e em 2 outras malformações. Dos 38 (11,2%) que não realizaram cintigrafia, 36 não cumpriram o seguimento e 2 não tiveram o consentimento dos pais.

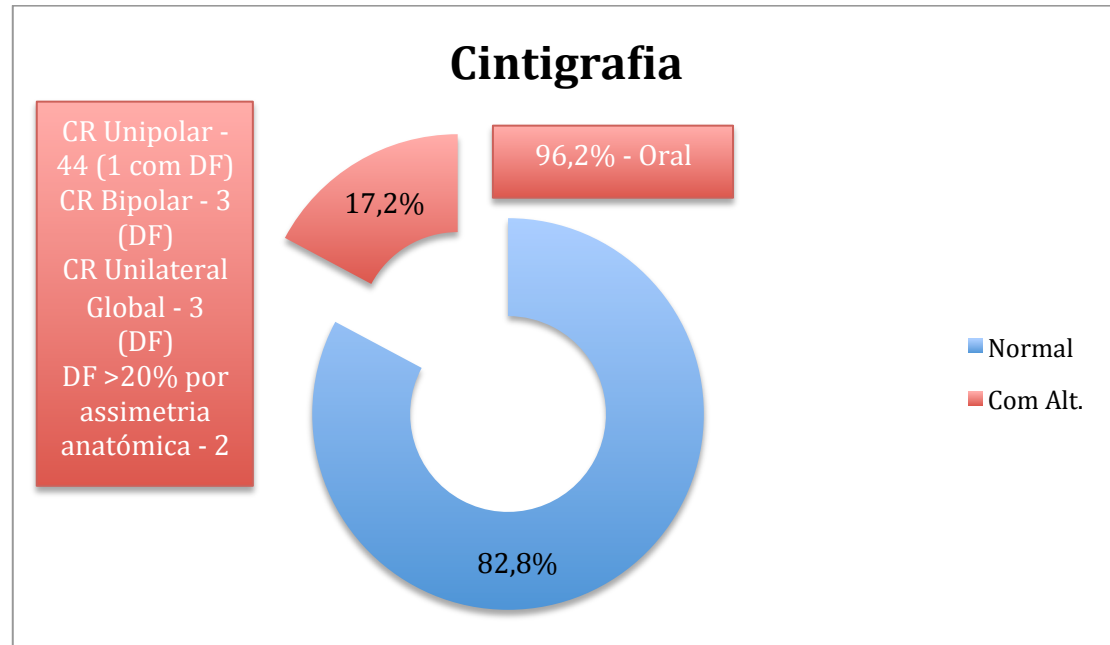


Figura 8 – Resultados da cintigrafia

A cistografia foi realizada em 21 (6,2%) doentes por vários motivos: hidronefrose (11), ITU recorrentes (8), assimetria renal e diferencial superior a 20% (1) e cicatriz renal bilateral (1). Foi detectado refluxo vesico-ureteral (RVU) de grau II em 3 crianças, de grau III em 5 e de grau IV em 2. Nas restantes 11 crianças, não foi detectada qualquer alteração (figura 9).

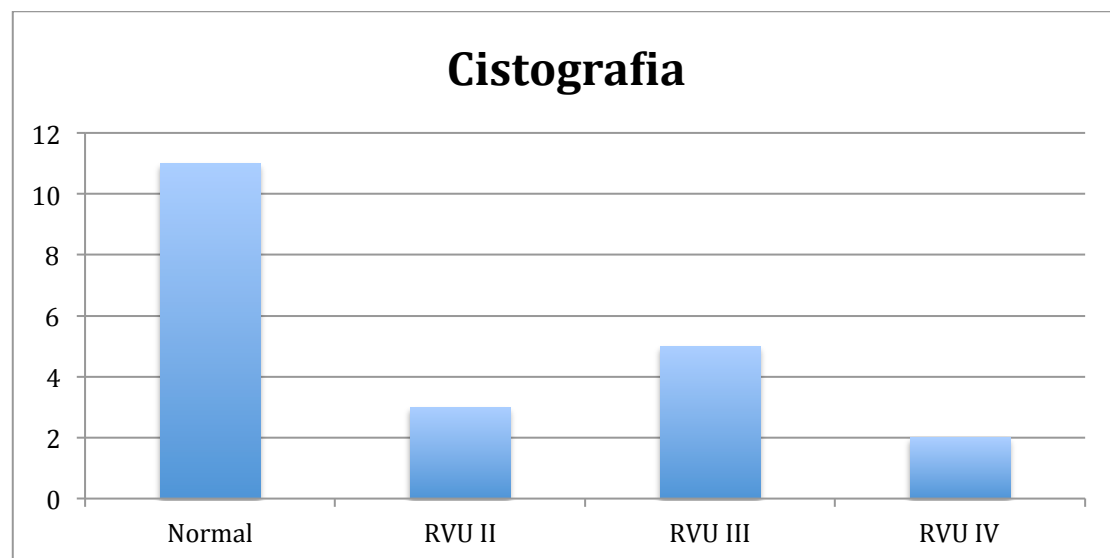


Figura 9 – Resultados da cistografia

Vinte e duas crianças (6,5%) realizaram profilaxia com trimetropim. Os motivos são conhecidos em 11 doentes e incluem recorrência de PNA (4), lesões dos pólos na cintigrafia (1), renograma com rim direito sem fase excretora (1), bifidez piélica à esquerda (1), renograma com síndrome de junção (1), cintigrafia após a segunda PNA com alterações (1), não realização de cintigrafia (1) e prescrição por médico assistente antes da primeira consulta (1; entretanto suspensa) – figura 10.

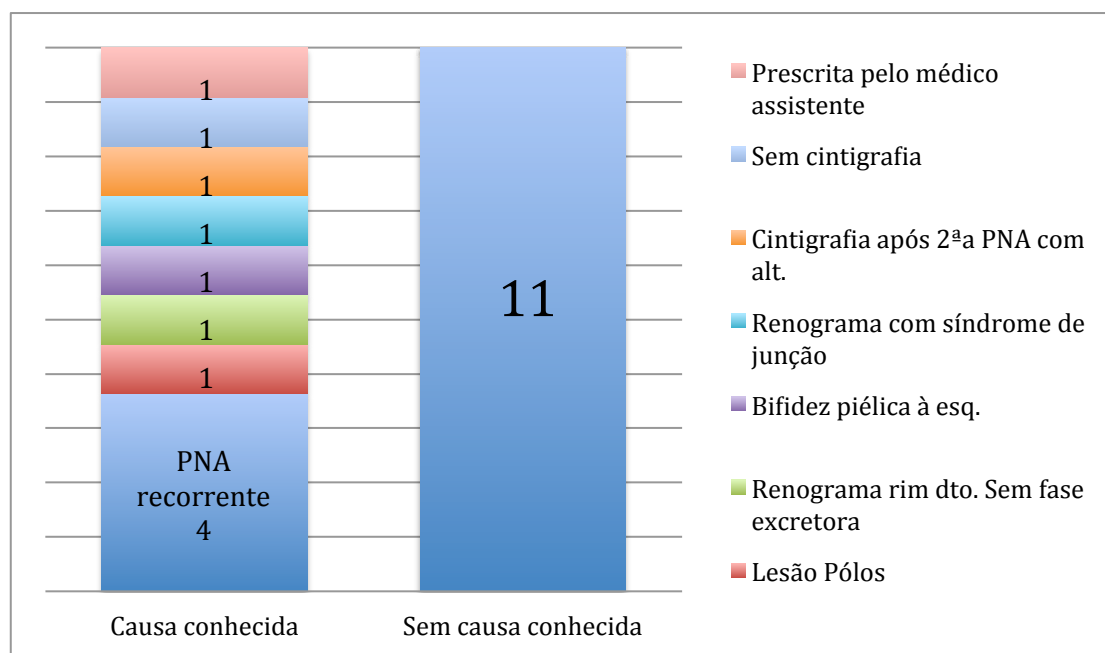


Figura 10 – Motivos para a realização de profilaxia

Apenas em 39 doentes (12,9%) se deu recorrência da PNA nos primeiros 12 meses de seguimento.

Discussão

Neste estudo, 79% das crianças com menos de 3 meses diagnosticadas com PNA eram do sexo masculino. Sabendo-se que a circuncisão não é uma prática culturalmente generalizada em Portugal, o padrão de distribuição por género coincide com aquilo que é conhecido em termos epidemiológicos. Pensa-se que a mucosa do prepúcio, que favorece a adesão das bactérias uropatogénicas, e a obstrução parcial do meato uretral estejam na base da maior prevalência de ITU em rapazes com menos de 3 meses. Uma conclusão semelhante pode ser traçada para a faixa etária entre os 4 e 24 meses, onde as crianças do sexo feminino representaram 64,4% dos diagnósticos. As dimensões reduzidas da uretra feminina e a maior propensão de adesão bacteriana

à mucosa periuretral feminina parecem ser os principais factores justificativos da maior prevalência de ITU no sexo feminino a partir dos 3 meses.³

Tendo em conta a distribuição etária deste estudo, o facto da maioria destas crianças não terem controlo de esfíncteres justifica a elevada taxa de utilização de métodos como a punção supra-púbica, o saco colector ou a algaliação. A punção supra-púbica é, nestas circunstâncias, considerada o *gold standard*, uma vez que está associada a baixas taxas de contaminação.^{5,10} A cateterização ou algaliação é um método alternativo válido, embora esteja associada a maiores taxas de contaminação.^{5,10,18} Os factores de risco para a contaminação incluem dificuldade de realização da técnica, crianças com idade inferior a 6 meses, rapazes não circuncisados e raparigas com aderências labiais significativas.^{5,10,19} Caso algum destes factores se verifique, deve-se optar pela realização da punção supra-púbica ou pela utilização de um novo cateter a cada tentativa.^{5,19} No entanto, a taxa relativamente alta de utilização do saco colector é um aspecto a melhorar. Apesar de ser prático e menos invasivo, trata-se de um método associado a elevadas taxas de contaminação (as uroculturas conspurcadas neste estudo foram, na sua maioria, obtidas por este método) e a alta incidência de falsos positivos, pelo que não permite fazer o diagnóstico de ITU. Contudo, a ausência de crescimento permite excluir esse mesmo diagnóstico.^{5,10}

Todos os casos de PNA deste estudo tiveram como agentes etiológicos bactérias. As bactérias possuem vários factores de virulência que facilitam a sua ascensão até à bexiga ou aos rins, sendo o mais estudado os pili de *E.coli*, que permitem a adesão ao urotélio e ascensão ao longo do trato urinário, mesmo na ausência de refluxo vesico-uretral. Tal favorece, assim, a ocorrência de ITU.³ *E. coli* é a principal bactéria da flora gastrointestinal, o que explica, atendendo à proximidade entre a área periuretral e o ânus e ao facto de muitas das crianças deste estudo ainda usarem fralda (cria ambiente húmido que favorece a colonização), o facto de ser o microrganismo mais vezes isolado nas uroculturas.^{3,20} Por sua vez, os vírus apenas têm capacidade de provocar raras infecções do trato urinário baixo e os fungos necessitam da presença de factores de risco como imunossupressão, antibioterapia de largo espectro de longa duração ou presença de cateter para provocar o desenvolvimento de uma ITU.

A lesão renal secundária a infecção bacteriana é multifactorial. A adesão bacteriana e as endotoxinas despoletam uma reacção inflamatória no urotélio. Tal causa um aumento da permeabilidade vascular, vasoconstrição, edema e hipoperfusão, que leva

à formação de radicais livres de oxigénio, potenciadores de lesão tecidual local. Para além disso, a infiltração por células inflamatórias e a presença de TNF-alfa estimulam a metaloproteinase-9 da matriz, que actua sobretudo sobre o colagénio tipo IV, o principal componente da matriz extracelular renal. Sendo uma enzima proteolítica, a sua acção impede a fibrinogénese, que está na base da formação da cicatriz renal. A sua actividade é também controlada pelos seus inibidores tecidulares, dos quais o mais potente é TIMP-1. Assim, em rins que expressem TIMP-1 em demasia são favorecidas a acumulação de colagénio e consequente formação de cicatriz renal.²¹ Por sua vez, a cicatriz renal foi associada a um risco aumentado de desenvolver hipertensão, preeclâmpsia, proteinúria e doença renal crónica.²² No entanto, vários estudos têm posto em causa o que se sabe sobre as cicatrizes renais e suas consequências a longo prazo.

Alguns estudos indicam que a cicatriz renal tem menor probabilidade de ocorrer em crianças com menos de um ano de idade²³ e maior probabilidade em crianças com febre superior a 39°C, isolamento de um microrganismo etiológico que não *E.coli*, alterações à ecografia, percentagem de polimorfonucleares superior a 60%, proteína C reactiva superior a 40mg/L e presença de RVU.²⁴ Outros factores como a virulência bacteriana, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a susceptibilidade genética parecem também influenciar a presença de cicatriz renal.²¹ Contudo, outros estudos indicam que o RVU seria o único factor de risco independente^{22,25} ou o factor de risco primário para a formação de cicatriz renal, sendo que quanto maior o grau, maior o risco.^{26,27,28} Por outro lado, um número crescente de pediatras apoia a ideia de a displasia congénita ser a principal causa das lesões parenquimatosas²⁹, mas tal não pode ser avaliado neste estudo, uma vez que um dos critérios de exclusão foi a presença de doença pré-natal.

A HTA afecta, pelo menos, 10% das crianças com cicatriz renal, podendo indiciar uma relação causal.²⁸ Um estudo de 27 anos³⁰ mostrou uma correlação positiva entre a pressão diastólica e actividade da renina e a presença de cicatriz renal focal após PNA. Já outro estudo, em que foi avaliada a pressão arterial medida em ambulatório em indivíduos com história de infecção urinária pediátrica, concluiu que a probabilidade de desenvolver hipertensão 2 décadas após a infância é baixo, após não se detectarem diferenças significativas nos valores de pressão arterial entre um grupo de controlo e um grupo com cicatriz renal, que incluía indivíduos com cicatrizes

extensas ou bilaterais. Para além disso, os indivíduos com cicatriz renal apresentavam maiores concentrações de péptido natriurético atrial, o que poderá sugerir um mecanismo de contra-regulação.³¹

Outra possível consequência a longo é a doença renal crónica. A cicatriz renal leva à hipertrofia dos nefrónios remanescentes, resultando numa alteração da permeabilidade a macromoléculas. A proteinúria correlaciona-se com a deterioração da função renal.²⁸ No entanto, alguns estudos afirmam que esta associação tem um elevado grau de incerteza associado³², ou é mesmo improvável, uma vez que a taxa de filtração glomerular 2 décadas após a primeira ITU na infância se mantém preservada e apenas as crianças com alterações estruturais aos exames imagiológicos após a primeira ITU apresentam risco apreciável de desenvolver doença renal crónica na vida adulta.^{33,34}

No caso do sexo feminino, há ainda a mencionar o facto de as grávidas com cicatriz renal apresentarem incidências de ITU, deterioração da função renal e hipertensão induzida pela gravidez que podem alcançar os 39%.²⁸

Todas estas informações, por vezes antagónicas, têm provocado constantes alterações no que diz respeito à terapêutica administrada e ao seguimento a ser cumprido.

Em qualquer esquema de antibioterapia deve ser administrado o antibiótico de menor espectro eficaz contra o microrganismo isolado (conseguindo-se assim não só tratar a infecção, como evitar a emergência de resistências), pelo menor período de tempo possível e pela via que garante maior absorção e actividade.

A amoxicilina e a ampicilina apresentam maior actividade que a penicilina para as bactérias gram-negativas, que correspondem aos microrganismos mais frequentemente isolados nas ITU, para além de serem antibióticos de baixo espectro. No entanto, a ampicilina não é activa contra *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Citrobacter* e algumas espécies de *Proteus*, o que justifica a sua combinação com outro antibiótico, a gentamicina, que é activo contra as mesmas. Por outro lado, algumas bactérias, como *E.coli*, são capazes de produzir betalactamases, que levam à inactivação dos antibióticos betalactâmicos. Para evitar este mecanismo, opta-se por combinar o antibiótico com um inibidor das betalactamases, como o ácido clavulânico.³⁵

As cefalosporinas de segunda geração, como a cefuroxima, proporcionam uma cobertura alargada contra bactérias gram-negativas, mas não são activas contra *Pseudomonas aeruginosa*. As cefalosporinas de terceira geração, como a cefotaxima,

têm cobertura sobre os mesmos microrganismos das cefalosporinas de segunda geração, para além de outros como *Citrobacter*. No entanto, não são activas contra *Enterobacter*.³⁵

Trimetropim/sulfametoxazol constitui um tratamento efectivo para a ITU, para o qual, no entanto, têm-se desenvolvido cada vez mais estirpes de *E.coli* resistentes.³⁶

Todos estes antibióticos foram administrados neste estudo e surgem em diversas *guidelines* como opções válidas de tratamento de ITU.^{5,10}

Inicialmente, a via intravenosa era a preferida para administração da antibioterapia na população pediátrica, uma vez que a absorção é rápida e completa (evita efeito de primeira passagem).³⁷ Posteriormente, adoptou-se um esquema sequencial intravenoso/oral a fim de reduzir o tempo de internamento e os custos associados.^{12,39}

No entanto, recentemente, vários estudos^{37,38,39,40} mostraram que não existe inferioridade de um esquema unicamente oral em relação a um esquema sequencial no que diz respeito à taxa de cicatriz renal (*outcome* principal em todos os estudos). Assim, as *guidelines* mais recentes já contemplam a opção de um esquema puramente oral como válida, exceptuando as situações mencionadas anteriormente na introdução.^{5,9,10}

Não existe, para já, uma duração ideal para a antibioterapia. Existem evidências que provam que um esquema com uma duração mais prolongada (entre 7 e 14 dias) é superior a um esquema mais curto (até 3 dias) no que diz respeito a *outcomes* como a presença de cicatriz renal. No entanto, não existem estudos que nos permitam estabelecer uma duração específica nesse intervalo entre os 7 e os 14 dias, pelo que qualquer duração é aceite como sendo válida.¹⁰

Tendo em conta as considerações prévias, o esquema mais utilizado neste estudo (amoxicilina e ácido clavulânico, por via oral, durante 7 a 10 dias) é adequado para o tratamento de ITU. Apenas 2,4% das crianças com menos de 3 meses cumpriram um esquema unicamente intravenoso, o que é questionável, pois estas crianças são mais vulneráveis ao desenvolvimento de sépsis na sequência de ITU e apresentam uma absorção entérica errática.⁴¹ Contudo, um estudo recente⁴² indica que a ITU raramente evolui para sépsis, pelo que serão necessários mais estudos para perceber se esta conclusão é verdadeiramente legítima e poderá guiar a uma alteração na forma de administração nesta faixa etária. Para além disso, em 6 crianças, a duração do tratamento foi inferior a 7 dias, sem existência de intolerância associada. Pelas razões

referidas anteriormente, deveriam ser privilegiados esquemas com uma duração superior.

O tratamento foi iniciado o mais cedo possível, mas já existem estudos^{42,43} que indicam que a precocidade com que se inicia o tratamento não parece influenciar a evolução a longo prazo. Esta conclusão é válida até 5 dias após o aparecimento de febre.

No seguimento pretende-se averiguar a existência de refluxo vesico-uretral, que possa condicionar a recorrência de ITU e de cicatriz renal secundária à ITU, tendo as preocupações de expor as crianças à menor quantidade de radiação possível e de conter os custos associados. Se protocolos como *top-down approach (TDA)*, *all tests performed* e *EAU/ESPU guidelines* apresentam maior sensibilidade para a detecção de RVU e cicatriz renal, outros como *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*, *American Academy of Pediatrics (AAP)*, *Royal Children's Hospital of Melbourne (RCH)* e *Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN) guidelines* representam menores custos e exposição à radiação (figura 11).¹³ A existência desta grande variedade de protocolos é facilmente explicável pelo constante aparecimento de novas evidências, por vezes contraditórias em relação ao que era conhecido previamente. Relativamente à importância da detecção do RVU e consequente necessidade de realização de cistografia de forma sistemática, sabe-se agora que um número significativo de crianças desenvolvem ITU sem RVU¹⁰ e que o tratamento médico ou cirúrgico de RVU não parece afectar de forma significativa a evolução.⁴²

Guidelines	Ultrasound	Voiding Cystogram	Late DMSA Scan
RCH ¹⁷	Yes	If boys <6 mo and/or positive ultrasonography	No
NICE ¹⁸			
<6 mo	Yes	If positive ultrasonography and/or atypical UTI ^a	If atypical UTI ^a
≥6 mo	If atypical UTI ^a	If children with risk factors ^b	If atypical UTI ^a
TDA ¹⁹	No	If positive acute DMSA	If positive acute DMSA
AAP ²⁰	Yes	If positive ultrasonography	No
ISPN ²¹	Yes	If positive ultrasonography and/or children with risk factors ^c	If positive ultrasonography and/or VUR

^a Seriously ill, poor urine flow, abdominal or bladder mass, raised creatinine, septicemia, failure to respond to correct antibiotic treatment within 48 hours, or infection with non-*Escherichia coli* organisms.

^b Dilatation on ultrasonography, poor urine flow, non-*E. coli* infection, or family history of VUR.

^c Abnormal prenatal ultrasonography of the urinary tract, family history of VUR, septicemia, renal failure, age <6 months in a male infant, likely noncompliance of the family, abnormal bladder emptying, no clinical response to correct antibiotic treatment within 72 h, or non-*E. coli* infection.

Figura 11 – Protocolos de seguimento imagiológico (Retirado de La Scola, C., De Mutiis, C., Hewitt, I. K., Puccio, G., Toffolo *et al* (2013). Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*, 131(3), e665–71.)

Por sua vez, a cicatriz renal parece ser geralmente pouco extensa e não parece ter associação muito forte a consequências a longo prazo como a HTA e a doença renal crónica, o que põe em causa a exigência de protocolos de seguimento mais agressivos para a sua detecção.⁴⁴

No que diz respeito ao *timing* de realização da cintigrafia, é agora admitido que a cintigrafia aguda não afecta o tratamento agudo¹⁰ e que, 6 meses após episódio de PNA, 72% das lesões renais detectadas na cintigrafia aguda melhoraram, demonstrando que algumas destas lesões não são permanentes.⁴⁵

Já o advento da ecografia pré-natal levou a que ecografia aquando do episódio de ITU raramente revele alterações que necessitem de intervenção imediata.⁴⁴

Neste estudo, foi seguido o protocolo da consulta de pediatria do Hospital Garcia de Orta, que consistia na realização de ecografia às 4 semanas, cintigrafia aos 9 meses e cistografia em casos seleccionados (alterações ecográficas ou cintigráficas). Este protocolo foi instituído em 2008, após a publicação das *guidelines* de NICE em 2007 e de vários pareceres de sociedades internacionais e nacionais, que advogavam o abandono da realização sistemática de cistografia.

A ecografia pode ser realizada na fase aguda, para detecção de alterações renais que possam justificar uma falência terapêutica (por exemplo, abscessos renais ou perirenais), ou posteriormente, caso haja resposta à terapêutica, para detecção de alterações que possam justificar investigação adicional ou referência para consultas mais especializadas.^{5,9,10} O facto de *E.coli* produzir uma endotoxina capaz de causar dilatação, que pode ser confundida com hidronefrose, pionefrose ou obstrução, e de o edema na fase aguda poder causar alterações na forma e dimensões dos rins e na ecogenicidade do parênquima renal¹⁰ pode, contudo, desaconselhar a execução de ecografia em fase aguda. Tendo em conta estas evidências, a realização da ecografia 4 semanas após a fase aguda pode evitar um número significativo de falsos-positivos e detectar alterações que requeiram acção imediata ou seguimento mais estreito. Ainda assim, a taxa de falsos-negativos pode alcançar os 33%.⁵

A grande maioria das crianças deste estudo apresentou uma ecografia normal e, mesmo quando se registaram alterações, cerca de metade corresponderam a hidronefrose ligeira. Assim, pode-se concluir que não tem de existir obrigatoriamente uma alteração ecográfica que justifique a ocorrência de ITU.

Tendo em conta o mencionado anteriormente acerca da cintigrafia, a decisão de ser realizada 9 meses após o episódio de ITU parece constituir uma opção válida. Embora 56 crianças tenham apresentado alterações, só em 7 foram consideradas significativas. Vinte e seis apresentavam alterações simultâneas à ecografia. Contudo, se considerarmos somente as 7 com alterações significativas, apenas 4 apresentavam alterações à ecografia: 1 tinha infecção por *Klebsiella oxytoca*, hidronefrose moderada à ecografia e posteriormente sofreu recorrência; 1 tinha infecção por *E.coli*, hidronefrose ligeira à ecografia e posteriormente sofreu recorrência; 1 tinha infecção por *E.coli*, hidronefrose moderada à ecografia, registou falha terapêutica e sofreu recorrência posteriormente; e a última tinha infecção por *E.coli* e irregularidade dos contornos e da diferenciação córtico-medular no rim direito à ecografia. Dois dos restantes tinham infecção por *E.coli* e desenvolveram recorrência posteriormente, enquanto o último tinha infecção por *Proteus mirabilis* e desenvolveu recorrência posteriormente. A amostra, contudo, é demasiado pequena para se estabelecerem padrões de associação.

A cistografia só foi realizada em 21 crianças, mediante causas que o justificassem. Atendendo ao mencionado anteriormente, também esta opção se apresenta como uma alternativa válida. Apenas 10 crianças apresentaram RVU (grau II – 3; grau III – 5; grau IV – 2). Novamente, a pequena dimensão da amostra não nos permite estabelecer uma relação de causalidade com o RVU.

Devido às características deste estudo, não é possível estabelecer relações entre o sexo, idade, antibiótico administrado, via de administração e duração da antibioterapia e o aparecimento de alterações nos exames imagiológicos realizados durante o seguimento. No caso do sexo e da idade, o facto de cada grupo não ter realizado o mesmo esquema terapêutico impossibilita conclusões com poder estatístico. Já o enviesamento pela combinação de amoxicilina e ácido clavulânico e pela administração por via oral, bem como a existência de grupos não proporcionais sujeitos a diferentes durações de terapêutica impossibilitam também o estabelecimento de conclusões com poder estatístico entre os vários aspectos da antibioterapia e as alterações posteriormente detectadas no seguimento. Contudo, pode-se afirmar que a incidência de cicatriz renal nesta amostra, que foi predominantemente tratada por via oral, não é superior à descrita na literatura com esquemas intravenosos ou mistos.

A profilaxia é outro tema muito controverso no tratamento de ITU. As *guidelines* de *NICE* não recomendam a sua realização e vários estudos apoiam esta opção. O estudo de Garin *et al*⁴⁶ não forneceu evidências que suportem a hipótese da profilaxia prevenir a recorrência de ITU e o desenvolvimento de cicatrizes renais. Montini *et al*⁴⁷ mostraram que a taxa de recorrência após o primeiro episódio de ITU não diminuiu com a profilaxia, independentemente das crianças terem ou não RVU primário não grave. Pennesi *et al*⁴⁸ provaram que a profilaxia antibiótica contínua foi ineficaz na redução da taxa de recorrência de PNA e da incidência de lesão renal em crianças com menos de 30 meses e com RVU de grau II a IV. Por último, o estudo de Roussey-Kesler *et al*⁴⁹ mostrou que a profilaxia não reduz a incidência de ITU em crianças com RVU de baixo grau. Existem ainda estudos⁵⁰ que colocam a possibilidade de a profilaxia não só não ter um papel preventivo, como também poder aumentar o risco de infecções resistentes.

Por sua vez, um ensaio clínico realizado na Suécia⁵¹ mostrou que apenas as raparigas beneficiaram com a administração de profilaxia antibiótica, registando-se menos casos de recorrências e de novas lesões renais. Craig *et al*⁵² provaram que um esquema prolongado de baixas doses de trimetropim/sulfametoxazol diminui o número de episódios de ITU em crianças com maior predisposição. Por último, os investigadores do RIVUR⁵³ concluíram que, em crianças com RVU após ITU, a profilaxia estava associada a uma redução substancial da taxa de recorrência, mas não de desenvolvimento de cicatriz renal. Assim, as *guidelines* da EAU/ESPU dão parecer positivo à realização de profilaxia, sendo trimetropim, trimetropim/sulfametoxazol e nitrofurantoína os fármacos de primeira linha.

Neste estudo, somente 22 crianças estiveram sob profilaxia com trimetropim e destas 10 sofreram recorrência em 12 meses. Assim, embora a pequena amostra não nos permita retirar conclusões com poder estatístico, a profilaxia não parece ter tido o benefício esperado, o que pode pôr em causa a utilidade desta terapêutica.

A incidência anual de recorrência de ITU é de aproximadamente 6%.²⁷ Um estudo recente de ITU⁵⁴ apontou o RVU e a disfunção vesical e intestinal como os verdadeiros factores de risco para a recorrência de ITU, principalmente quando em associação. Outros estudos⁵⁰ indicam outros factores de risco como a raça caucasiana e idade compreendida entre os 4 e 5 anos.

Neste estudo, a taxa de recorrência cifrou-se nos 12,9% (39). Em 15 casos, não se registou qualquer alteração nos exames imagiológicos. Nos restantes, foram detectadas alterações a nível ecográfico, cintigráfico e/ou cistográfico. No entanto, o facto de estas crianças terem sido submetidas a esquemas terapêuticos distintos pode funcionar como um factor de confusão, não podendo ser tiradas conclusões com poder estatístico sobre potenciais factores de risco para a recorrência de ITU. Além disso, o estudo apenas abrange crianças com menos de 24 meses, pelo que um dos factores de risco possíveis mencionados anteriormente não pode ser avaliado.

Embora os custos associados não tenham sido avaliados, este é um factor importante a ser considerado. A investigação de uma ITU com ecografia, cintigrafia e cistografia varia entre os 355\$ no Reino Unido e os 1090\$ em 1997, sem contar com os custos associados à repetição dos exames por falha técnica ou resultado inconclusivo nem com os custos indirectos, como os dias de trabalho perdidos dos pais.⁵⁵ Nos EUA, os custos por internamento subiram de 3869\$ em 1999 para 5145\$ em 2001.⁵⁶ Em 2009, na Holanda, os custos com o tratamento e seguimento de uma ITU variavam entre 1040,70€ nos rapazes e 1703€ nas raparigas. Assim, percebe-se a intenção de mudar a abordagem às ITU, tentando que a grande maioria dos casos não envolva internamento e que se realize o mínimo de exames imagiológicos possível.

Por outro lado, o internamento é uma significativa fonte de ansiedade e *stress* quer para os cuidadores, quer para as crianças, podendo mesmo afectar o estado físico e comportamental das crianças.⁵⁷

Por último, há que destacar igualmente a iatrogenia. É importante submeter as crianças ao mínimo de exames invasivos e radiação possíveis, bem como evitar o internamento, sempre que tal for exequível. Na Europa, a incidência de infecções nosocomiais é de cerca de 2,5%, variando de 1% no internamento pediátrico geral até 23,6% nas unidades de cuidados intensivos.⁵⁸

Tendo estes aspectos em conta, o protocolo seguido neste estudo parece ser adequado, pois não só evita internamentos potencialmente desnecessários, como evita a realização de um grande número de exames invasivos, o que pode gerar poupança de recursos e redução do *stress* de crianças e cuidadores e do risco de iatrogenia,

Agradecimentos

Os meus principais agradecimentos vão, em primeiro lugar, para os meus pais e o meu irmão, pelo apoio dado durante todo o curso.

Seguidamente agradeço ao meu orientador, Dr, José da Cunha, e ao Serviço de Pediatria do Hospital Garcia de Orta, pela disponibilidade demonstrada e pela gentil cedência dos dados utilizados neste trabalho.

Bibliografia

- (1) Chang, S. L., & Shortliffe, L. D. (2006). Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatric Clinics of North America*, 53(3), 379–400.
- (2) Elder JS. Urinary Tract Infections (2016). In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW & Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics, Twentieth Edition, Volume 2*. Philadelphia: Elsevier; p. 2556
- (3) Shaik N. & Hoberman A. (2016). Urinary Tract Infections in Children: Epidemiology and Risk Factors. *UpToDate*. Acessado em www.uptodate.com
- (4) Shaik N., Morone NE, Bost J. & Farell MH (2008). Prevalence of Urinary Tract Infection in Childhood: A Meta-Analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(4): 302-308.
- (5) Stein, R., Dogan, H. S., Hoebeke, P., Kočvara, R., Nijman, R. J. M., Radmayr, C., & Tekgül, S. (2015). Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology*, 67(3), 546–558.
- (6) Zorc, J., Kiddoo, D., & Shaw, K. (2005). Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev*, 18(2), 417–422.
- (7) Habib, S. (2012). Highlights for Management of a Child with a Urinary Tract Infection. *International Journal of Pediatrics*, 2012, 1–6.
- (8) Mori, R., Lakhanpaul, M., & Verrier-Jones, K. (2007). Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *Bmj*, 335(7616), 395–397.
- (9) NICE. (2007). Urinary tract infection in under 16s : diagnosis and management, (August), 1–34.
- (10) Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics*, 128(3), 595–610.
- (11) Quigley, R. (2009). Diagnosis of urinary tract infections in children. *Current Opinion in Paediatrics*, 21(October), 194–198.
- (12) Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC (2014). Antibiotics For Acute Pyelonephritis in Children (Review). *The Cochrane Library*, Issue 7.

- (13) La Scola, C., De Mutiis, C., Hewitt, I. K., Puccio, G., Toffolo *et al* (2013). Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics*, 131(3), e665–71.
- (14) Montini, G., Tullus, K., & Hewitt, I. (2011). Febrile urinary tract infections in children. *The New England Journal of Medicine*, 365, 239–250.
- (15) Amy Piepsz *et al*, (2009). Revised Guidelines on 99m Tc-DMSA Scintigraphy in Children. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28(3), 37-41.
- (16) Piepsz A, Blafox MD, Gordon I, *et al*. (1999). Consensus on Renal Cortical scintigraphy in Children with Urinary Tract Infection. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2, 160-174.
- (17) Gordon I, Evans K, Peters AM *et al* (1987). The quantification of Tc-99m DMSA in Paediatrics. *Nuclear Medicine Community*, 8, 661-670.
- (18) Austin BJ, Bollard C & Gunn TR (1999). Is Urethral Catheterization a Successful Alternative to Suprapubic Aspiration in Neonates? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 35(1), 34-36.
- (19) Wingerter S. & Bachur R. (2011). Risk Factors for Contamination of Catheterized Urine Specimens in Febrile Children. *Pediatric Emergency Care*, 27(1), 1-4.
- (20) Smith S. Urinary Tract Infection (2011). In: Marcdante K.J., Kliegman R.M., Jenson H.B. & Behrman R.E. *Nelson Essentials of Pediatrics, Sixth Edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier; pp 414-415
- (21) Jahnukainen, T., Chen, M., & Celsi, G. (2005). Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatric Nephrology*, 20(8), 1043–1053.
- (22) Lee, Y. J., Lee, J. H., & Park, Y. S. (2012). Risk Factors for Renal Scar Formation in Infants With First Episode of Acute Pyelonephritis: A Prospective Clinical Study. *The Journal of Urology*, 187(3), 1032–1036.
- (23) Pecile P., Miorin E., Romanello C. *et al* (2009). Age-Related Renal Parenchymal Lesions in Children With First Febrile Urinary Tract Infections. *American Academy of Pediatrics*, 124 (1), 23-29.
- (24) Shaikh, N., Craig, J. C., Rovers, M. M., Da Dalt, L., Gardikis *et al* (2014). Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring

- After a First Urinary Tract Infection: A Meta-analysis With Individual Patient Data. *JAMA Pediatrics*, 15224(10), 893–900.
- (25) Park, Y. S. (2012). Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean Journal of Pediatrics*, 55(10), 367–70.
 - (26) Faust, W. C., Diaz, M., & Pohl, H. G. (2009). Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *Journal of Urology*, 181(1), 290–298.
 - (27) Shaikh, N., Ewing, A. L., Bhatnagar, S., & Hoberman, A. (2010). Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*, 126(1), 1084–1091.
 - (28) Vachvanichsanong, P. (2007). Urinary tract infection: One lingering effect of childhood kidney diseases - Review of the literature. *Journal of Nephrology*, 20(1), 21–28.
 - (29) Harmsen, M., Adang, E. M. M., Wolters, R. J., van der Wouden, J. C., Grol, R. P. T. M., & Wensing, M. (2009). Management of Childhood Urinary Tract Infections: An Economic Modeling Study. *Value in Health*, 12(4), 466–472.
 - (30) Jacobson, S. H., Eklöf, O., Eriksson, C. G., Lins, L. E., Tidgren, B., & Winberg, J. (1989). Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 299(6701), 703–6.
 - (31) Wennerström M., Hansson S., Hedner T., Himmelmann A. & Jodal U. (2000). Ambulatory Blood Pressure 16-26 Years After The First Urinary Tract Infection in Childhood. *Journal of Hypertension*, 18(4), 485-91.
 - (32) Round, J., Fitzgerald, A., Hulme, C., Lakhanpaul, M., & Tullus, K. (2011). Urinary tract infections in children and the risk of ESRF. *Acta Paediatr*, (Md), 1–5.
 - (33) Wennerström M., Hansson S., Jodal U., Sixt R. & Stockland E. (2000). Renal Function 16 to 26 Years After The First Urinary Tract Infection in Childhood. *Archives of Pediatric and Adolescence Medicine*, 154(4), 339-345.
 - (34) Salo, J., Ikaheimo, R., Tapiainen, T., & Uhari, M. (2011). Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease. *Pediatrics*, 128(5), 840–847.

- (35) Chambers H.F. Antibióticos betalactâmicos e outros antibióticos ativos na parede celular e membrana celular (2008). In: Katzung B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*, Décima Edição. São Paulo: McGraw Hill/Lange; 654-670
- (36) Chambers H.F. Sulfonamidas, trimetropim e quinolonas (2008). In: Katzung B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*, Décima Edição. São Paulo: McGraw Hill/Lange; 689-692
- (37) Montini, G., Toffolo, A., Zucchetta, P., Dall'Amico, R., Gobber, D. *et al* (2007). Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 335(7616), 386.
- (38) Neuhaus, T. J., Berger, C., Buechner, K., Parvex, P., Bischoff, G. *et al* (2008). Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis, *167*(9), 1037–1047.
- (39) Hoberman, A., Wald, E. R., Hickey, R. W., Baskin, M., Charron, M. *et al* (1999). Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Paediatrics*, 104(1 Pt 1), 79–86.
- (40) Bocquet, N., Alaoui, A. S., Jais, J.-P., Gajdos, V., Guignon, V., Lacour, B., & Chéron, G. (2012). Randomized Trial of Oral Versus Sequential IV/Oral Antibiotic for Acute Pyelonephritis in Children. *Pediatrics*, 129(2), e269–e275.
- (41) Beetz R (2012). Evaluation and Management of Urinary Tract Infections in the Neonate. *Current Opinion in Pediatrics*, 24(2), 205-11.
- (42) Quinonez, R. A. (2015). Infant UTI : A Mountain or a Molehill?, 9–12.
- (43) Hewitt, I. K., Zucchetta, P., Rigon, L., Maschio, F., Molinari, P. P. *et al* (2008). Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: Data from the Italian Renal Infection Study Trials: Editorial comment. *International Braz J Urol*, 34(6), 795.
- (44) Hewitt, I. K., & Montini, G. (2011). Pediatric febrile urinary tract infections: the current state of play. *Italian Journal of Pediatrics*, 37(1), 57.
- (45) Parvex, P., Willi, J. P., Kossovsky, M. P., & Girardin, E. (2008). Longitudinal analyses of renal lesions due to acute pyelonephritis in children and their impact on renal growth. *The Journal of Urology*, 180(6), 2602–6; discussion 2606.

- (46) Garin E., Olavarria F., Nieto V.G. *et al* (2006). Clinical Significance of Primary Vesicoureteral Reflux and Urinary Antibiotic Prophylaxis After Acute Pyelonephritis: A Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Pediatrics*, 117(3), 626-32.
- (47) Montini G., Rigon L., Zucchetta P., Fregonese F., Toffolo A. *et al* (2008). Prophylaxis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children? A Multicenter, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Pediatrics*, 122(5), 1064-71.
- (48) Pennesi M., Travan L., Peratoner L. *et al* (2008). Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis and Renal Scars? A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*, 122(6), 1409-10.
- (49) Roussey-Kesler G., Gadjos V., Idres N., Horen B., Ichay L. *et al* (2008). Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Low Grade Vesicoureteral Reflux: Results From a Prospective Randomized Study. *The Journal of Urology*, 179(2), 674-679.
- (50) Conway P.H., Cnaan A., Zaoutis T. *et al* (2007). Recurrent Urinary Tract Infections in Children: Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials. *JAMA*, 298(2), 179-186.
- (51) Brandström P., Jodal U., Sillén U & Hansson S. (2011). The Swedish reflux trial: Review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *Journal of Pediatric Urology*, 7(6), 594-600.
- (52) Craig J.C., Simpson J.M., Williams G.J., Lowe A., Reynolds G.J., McTaggart S.J. *et al* (2009). Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *NEJM*, 361, 1748-1759.
- (53) The RIVUR Trial Investigators (2014). Antimicrobial Prophylaxis for Children With Vesicoureteral Reflux. *NEJM*, 370, 2367-2376.
- (54) Keren R., Shaikh N., Pohl H., Gravens-Mueller L., Ivanova N., Zaoutis L. *et al* (2015). Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics*, 136(1).
- (55) Stark, H. (1997). Urinary tract infections in girls: The cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatric Nephrology*, 11(2), 174–181.

- (56) Freedman, A. (2005). Urologic Diseases in North America Project: Trends in Resource Utilization for Urinary Tract Infections in Children. *The Journal of Urology*, 173(3), 949–954.
- (57) Commodari, E. (2010). Children staying in Hospital: a Research on Psychological Stress of Caregivers. *Italian Journal of Pediatrics*, 36(40), 1–9.
- (58) Raymond J. & Aujard Y. (2000). Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 21(4), 260-3.

